FACULTE DE MEDECINE
COCHIN · PORT_ROYAL
UNIVERSITE DE PARIS V
RENE DESCARTES

ANNEE 1972 **THESE** N°

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Eric de VALON

né le 10 Décembre 1945 à BORDEAUX (Gironde)

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE . . . . . .

TITRE:

AU SUJET D'UN CAS DE POLYARTHRITE RHUMATOÏDE SERO-NEGATIVE, AVEC ANGEÏTE NECROSANTE, TRAITEE PAR IMMUNOSUPPRESSEURS.

Président: Monsieur le Professeur F. DELBARRE

FACULTE DE MEDECINE
COCHIN · PORT_ROYAL
UNIVERSITE DE PARIS V
RENE DESCARTES

ANNEE 1972

THESE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Eric de VALON

né le 10 Décembre 1945 à BORDEAUX (Gironde)

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE : . . . . . .

TITRE:

AU SUJET D'UN CAS DE POLYARTHRITE RHUMATOÏDE SERO-NEGATIVE, AVEC ANGEÏTE NECROSANTE, TRAITEE PAR IMMUNOSUPPRESSEURS .

Président: Monsieur le Professeur F. DELBARRE

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A ma femme .

A ma famille .

A ma belle - famille .

A tous mes amis .

A Monsieur le Professeur F . DELBARRE

Professeur de Rhumatologie Thérapeutique à la Faculté de Mèdecine de Paris .

Doyen de la Faculté de Mèdecine de Cochin - Port - Royal.

Chevalier de la Lègion d' Honneur .

Qu ' il nous soit permis de le remercier du grand honneur qu ' il nous fait en acceptant la présidence de cette thèse .

A Monsieur le Professeur C . J . MENKES

Professeur agrégé de la Faculté de Mèdecine de Cochin-Port - Royal .

Médecin des Hopitaux de Paris .

Nous sommes trés honorés de le compter parmi nos juges .

Qu ' il veuille bien trouver ici l ' expression de notre gratitude .

Au Docteur P . GALMICHE

Médecin des Hopitaux de la région de Paris .

Chef de Service à l' Hopital de Neuilly sur Seine .

Qui a bien voulu nous confier le sujet de ce travail .

Qui nous a guidé de ses précieux conseils .

Qu ' il trouve ici un témoignage de notre profonde reconnaissance et de notre respect .

Au Docteur A . FREYCHET

Ancien Interne de l ' Hopital Pasteur .

Médecin Assistant de l ' Hopital de Montmorency .

Nous le prions de croire à notre trés respectueux attachement .

A nos Maîtres de la Faculté .

A nos Maîtres de l ' Hopital de Montmorency .

A tous ceux qui par leurs cours , leurs conférences , leurs conseils ont contribué à notre enseignement .

- PLAN -

I...- INTRODUCTION

II..- NOTRE MALADE .

III.- HISTORIQUE DE LA THERAPEUTIQUE IMMUNOSUPPRESSIVE DANS LES POLYARTHRITES RHUMATOIDES .

IV..- THEORIE IMMUNITAIRE DE LA POLYARTHRITE RHUMATOIDE .

V...- POURQUOI LE CHLORAMBUCIL ?

VI..- POLYARTHRITES RHUMATOIDES ET TRAITEMENTS IMMUNOSUPPRESSEURS .

VII.- POLYARTHRITES RHUMATOIDES ET COLLAGENOSES .

VIII- CONCLUSION .

- BIBLIOGRAPHIE -

-I-

INTRODUCTION

Notre étude a pour objet un cas de polyarthrite rhumatoïde avec angéite nécrosante, chez une femme de 61 ans, qui a fait de nombreux séjours dans le service du Docteur P . GALMICHE , à l'hôpital de Neuilly et que les immunosuppresseurs ont considérablement améliorée.

Considérée comme gravissime,cette catégorie de polyarthrite rhumatoïde ne laissait envisager jusqu'ici qu'une survie d'un an à un an et demi,sans amélioration par les thérapeutiques habituelles,et en particulier par les corticoïdes,même avec les risques de dépendance qu'une telle thérapie comportait.

L'avènement des immunosuppresseurs a considérablement modifié le pronostic des polyarthrites graves et l'état clinique des malades qui en sont atteints.Il a notamment permis de réduire,voire de supprimer toute corticothérapie.Mais il ne faut pas se leurrer; et si la thérapeutique immunosuppressive est un geste qu'il faut savoir proposer en 1971, au cours de certaines polyarthrites graves, n'oublions pas qu'elle n'est pas indemne, elle non plus, de tout risque.

Enfin, sur le plan de la recherche,les rapports étroits entre les polyarthrites rhumatoïdes graves et les autres collagénoses, en font un sujet passionant sur lequel nous essaierons de faire une modeste synthèse à la lumière de différentes publications qui s'y sont interessées.

Dans sa thèse sur les angio-nécroses allergiques J. GUILAINE (23) indique

que les angéites nécrosantes sont en fait un groupe plus important dans lequel s'englobent toutes les angio-nécroses .

Il en rappelle les caractères histologiques dont il faut retenir deux mots clés : Nécrose Fibrinoïde . Cette dernière consiste en une modification morphologique des fibres de collagène et de la substance fondamentale inter-fibrillaire; alors qu'habituellement la substance fondamentale est invisible, elle apparait ici sous forme d'amas homogènes, éosinophiles et réfringents; quant aux fibres elles prennent un aspect rigide, s'épaissisent et accroissent leur éosinophilie. A tout cela se surrajoute un infiltrat périvasculaire (polynucléaires neutrophiles et éléments lymphoplasmocytaires) et des phénomènes de cytoclasie caractérisés par une pycnose nucléaire , des noyaux nus et des débris chromatiniens libres au niveau des polynucléaires neutrophiles .

A retenir de cette définition :

1) Les modifications des fibres collagènes ; déjà il est possible d'envisager la grande importance de ce phénomène et de se rendre compte des conséquences nosologiques qu'il présente dans les autres collagénoses , ce que nous verrons plus loin .

2) Le fait qu'il s'agit d'une nécrose , lèsion de pronostic facheux puisqu'irréversible .

J. GUILAINE reprend dans sa thèse la classification des angio-nécroses par GOUGEROT en formes dermiques , formes hypodermiques, et formes systémiques.Il note les rapports étroits du trisymptome (purpura, micro-nodules et lésions érythémato-papuleuses) au cours duquel un syndrome polyarticulaire est fréquemment décrit,et du purpura rhumatoïde : aspect troublant qui fait que le purpura rhumatoïde est histologiquement considéré comme une forme liminaire de nécro-angéite .

Quant aux formes systémiques est-il besoin de rappeler qu'elles constituent le groupe de la périartérite noueuse, également décrite sous le nom de maladie de KUSSMAUL MAIER , qu'elles s'apparentent de façon importante avec les autres collagénoses et en prticulier la polyarthrite rhumatoïde .

Mais fait interessant, si certains symptomes (ulcérations nécrotiques , nodules) se rapprochent des angio-agressions de forme nécrosante , d'autres (exanthèmes et purpuras) évoquent des formes réversibles comme si la maladie réalisait une véritable synthèse de l'allergie vasculaire .

Considérés comme signes de gravité au cours des polyarthrites rhumatoïdes , les signes cutanés (purpuras, rash morbilliformes ou atypiques siégeant sur les

avant-bras, le tronc, la face, parfois généralisés)ne font, en fait, qu'en compliquer le diagnostic.

On peut considérer que dans ces cas, et surtout quand il s'y ajoute des lésions viscérales,(or, il peut exister des atteintes pulmonaires au cours de la polyarthrite rhumatoïde) , le diagnostic évoqué puisse être celui de lupus érythémateux ou de périartérite noueuse.

Si bien qu' avec DESHAYES (19) , admettre qu'une polyarthrite est grave, lui donner un cadre nosologique, équivaut à éliminer le diagnostic de périartérite noueuse et de lupus érythémateux disséminé et tend à être un diagnostic d'exclusion, d'où l'extrême difficulté du diagnostic.

La notion de collagénose introduite en 1942 par KLEMPERER, POLLACK et BAEHR a donc obligé l' A.R.A. (American Rheumatism Association) à définir des critères stricts pour pouvoir mettre l'étiquette de polyarthrite rhumatoïde devant une symptomatologie déterminée (AYRIVIE - GINET) (1), sept critères (parfois cinq) sur les onze décrits sont donc exigés et tout critère d'exclusion (il y en a sept) élimine formellement le diagnostic.

Nous avons bien évidemment tenu compte de l' A.R.A. en ce qui concerne notre malade chez laquelle le diagnostic a été d'autant plus difficile qu'il existait une séro-négativation.

(Les critères de l' A.R.A. sont rappelés dans les feuillets suivants)

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

CRITERES DE l' A.R.A. :

(Pour les critères 1 à 5, les signes doivent être continus pendant au moins 5 semaines .)

1) Raideur matinale.

2) Mouvement douloureux ou sensibilité dans une articulation au moins

3) Gonflement, épaississement des parties molles ou excés de liquide d' une articulation au moins .

4) Gonflement d'au moins une autre articulation (l'intervalle libre entre l'atteinte des deux articulations ne doit pas dépasser 3 mois.)

5) Gonflement articulaire symétrique avec atteinte simultanée de la même articulation de deux cotés du corps (l'atteinte bilatérale des articulations inter-phalangiennes, métacarpo-phalangiennes ou métatarso-phalangiennes est acceptable sans symétrie absolue) .

6) Nodules sous-cutanés .

7) Altérations radiologiques typiques .

8) Réactions d' agglutination positives.

9) Altérations histologiques caractéristiques de la synoviale dont trois ou plus des suivantes :

a) Hypertrophie villeuse marquée .

b) Augmentation des cellules synoviales superficielles, souvent en palissade.

c) Infiltration marquée des éléments inflammatoires chroniques(lymphocytes ou plasmocytes) avec tendance à former des nodules lymphoïdes.

d) Dépot de fibrine compacte soit en surface, soit intersticiellement.

e) Foyers de nécrose cellulaire.

10) Altérations histologiques caractéeristiques des nodules comprenant des foyers granulomateux avec zones centrales de nécrose cellulaire, entourées de cellules prôliférantes fixes, de fibrosepériphérique et d'infiltration cellulaire inflammatoire chronique essentiellement périvasculaire.

11) Faible précipité de mucine du liquide synovial(avec fibres et solution trouble) .

CRITERES D' EXCLUSION :

1) Eruption typique de lupus érythémateux disséminé.
2) Forte concentration de cellules LE .
3) Caractère histologique évident de périartérite noueuse .
4) Faiblesse du cou, des muscles pharyngés, du tronc .
5) Sclérodermie définie .
6) Tableau clinique de rhumatisme articulaire aigu .
7) Goutte.

- II -

N O T R E M A L A D E (Observation)

Madame AUD ..... Germaine, secrétaire de direction, entre dans le service pour la premiére fois, à l'age de 58 ans le 6 Mai 1968, pour bilan d'une polyarthrite évoluant depuis deux ans, et qui s'est accompagnée en Novembre 1967 d'une éruption mal étiquetée des membres inférieurs faisant évoquer le diagnostic de polyarthrite lupique.

Il n'existe aucun antécédent particulier. La malade a été ménauposée à l'age de 46 ans. Elle souffre de polypose nasale récidivante. Le début de la maladie remonte en Juin 1966 ;Madame AUD..... se plaint alors d'une sciatique droite qui cède en quelques jours.

A cette époque, la patiente qui n'avait jamais remarqué de douleurs articulaires,signale des arthralgies, presque continuelles, interessant tantôt les chevilles et les pieds, tantôt les genoux,les épaules ou bien encore lacolonne cervicale.

Ces douleurs sont exacerbées lors des poussées aigües et s'accompagnent alors d'hyperthermie à 38° , 38°5 et d'asthénie.

Depuis Décembre 1967 est apparue une atteinte des poignets, ainsi qu'une atteinte des doigts, interessant les métacarpo-phalangiennes et les articulations inter-phalangiennes proximales. Il existe en cours de poussées, des signes inflammatoires àtype degonflement et de chaleur locale.

L'asthénie est pratiquement permanente depuis un an, quant à l'éruption apparue en Novembre 1967 , elle n'a duré que trois à quatre mois, faite,semble-t-il, d'éléments arrondis, non confluents, non prurigineux. Un dermatologue consulté aurait

parlé de lésions allergiques.

En Mai 1967 , sept mois aprés, il ne persiste que quelques cicatrices pigmentées. Cette éruption fait hautement suspecter la possibilité d'une polyarthrite lupique.

Au moment de cette première hospitalisation, les articulations sont libres; il n'y a pas de signes cliniques d' inflammation. Les douleurs sont modérées.

Le bilan radiologique montre une décalcification d' ensemble du squelette des deux mains et deux poignets. Il existe des micro géodes sur les os du carpe. La corticale de la première phalange de tous les doigts montre un aspect irrégulier. Les interlignes articulaires des poignets , des os du carpe, des métacarpo- phalangiennes et des inter-phalangiennes sont conservés.

Le bilan biologique montre :

1°) N.F.S. : 4.240.000 globules rouges.

7.700 globules blancs dont 60 % de polynucléaires et 12 % de lymphocytes.

2°) V.S. à 75 - 105.

3°) Electrophorèse : hypoalbuminémie à 29,8 g/l .

hyperglobulinémie à 41,2 g/l , portant essentiellement sur la portion $\alpha 2$.

4°) Waaler- Rose et Latex négatifs .

5°) Recherche de cellules LE négative .

6°) Anticorps anti D.N.A. négatifs .

7°) Par ailleurs, aucune atteinte viscérale .

- Bilan rénal normal .
- E.C.G. normal .

Madame AUD ... sort du service le 11 Mai 1968 avec calcithérapie et vitaminothérapie D , ainsi qu'anabolisants et antalgiques, sans qu'il ait été possible de mettre en évidence une participation lupique.

La malade entre à nouveau dans le service, peu de temps aprés, en Novembre 1968 pour une éruption pustu leuse des membres inférieurs .

Le bilan biologique montre une séro-négativation.

La recherche de cellules LE est encore négative .

La V.S. est élevée aux environs de 100 .

Un examen du liquide des vésicules ne montre pas de germe .

La biopsie cutanée examinée par Madame le Professeur F . BASSET montre des

lésions d'angéite nécrosante allergique .

Le Professeur CIVATTE pense qu'il s'agit effectivement d'une vascularite allergique intense pouvant faire évoquer soit une intolérance médicamenteuse, soit une hypersensibilité microbienne.

Il n'y a pas de modification particulière de l'état articulaire . La polyarthri- atteint symétriquement tous les articles à l'exception du rachis dorso-lombaire. Les douleurs sont modérées .

Les radiographies des mains montrent une déminéralisation diffuse,une rhizarthrose et une subluxation métacarpo-phalangienne du pouce gauche, des images de raréfaction osseuse au niveau de la tête du premier métatarsien; autant de signes radiologiques en faveur d'une polyarthrite rhumatoïde.

Le seul traitement consiste en prednisone 10 mg .

A noter, à cette époque des manifestations oculaires à type de sclérite et de conjonctivite, mais sans irido-cyclite .

Par ailleurs vont se développer en cours d'hospitalisation, plusieurs poussées urticariennes interessant les fesses, les bras et les avant-bras, ainsi que le thorax. Ces poussées sont fugaces, apparues à l'institution de la cortisone et vont cesser au moment du sevrage des corticoïdes .

De plus , il existe des pics fébriles lors desquels des hémocultures seront pratiquées (toutes négatives) .

Devant un tel tableau on décide d'entreprendre un traitement par corticostimuline de synthèse, à raison d'une injection par semaine .

Devant la nature allergique des lésions cutanées, la patiente est adressée à un allergologue . Celui-ci trouve chez Madame AUD ... des problèmes O.R.L. à savoir un catarrhe nasal quasi-permanent en rapport avec une rhinite allergique surinfectée et une polypose nasale récidivante .

Les radiographies des sinus mettent en évidence une diminution de transparence du sinus frontal gauche,et une opacité discrète au niveau des deux sinus maxillaires.

Une biopsie du sinus nasal montre un banal polype inflammatoire sans vascularite nécrosante .

Le latex histamine est à 1/320 et le latex sérotonine à 1/640 .

Le pouvoir histaminopexique est à 0 °/°° .

L'allergologue (Docteur FROIDEVAL) complète son enquête allergologique par des tests cutanés aux germes banaux, et par une recherche d'allergie médicamenteuse

mais tous les examens sont négatifs . On s'efforce de mettre en évidence un foyer infectieux mais le stomatologue ne décéle pas de foyer dentaire ; la radiographie pulmonaire est normale.

On se trouve alors en présence d' une malade atteinte de polyarthrite rhumatoïde , sévère, puisqu'accompagnée de lésions d' an géite nécrosante; et séro- négative. Un L.E.D. peut être pour l'instant éliminé devant l'absence de cellules LE et l'intégrité des différentes fonctions viscérales .

La malade sort en Décembre 1968 sous traitement aprés avoir reçu une nouvelle injection d' A.C.T.P. le 11 Décembre 1968 .

Notre patiente est revue régulièrement; l'état articulaire demeure stationnaire.

Une hydarthrose du genou est signalée le 21 Décembre 1968 .

Les arthralgies sont dans l' ensemble discrètes puisque Madame AUD ... pourra reprendre son travail le 1°Février 1969 .

L' A.C.T.P. est poursuivi à raison d'une injection d'une ampoule par semaine, puis d'une demi ampoule tous les cinq jours .

Le 17 Mars 1969 , on remarque un début de mélanodermie qui semble se confirmer dans les mois qui vont suivre .

Les contrôles biologiques ne montrent pas de modification notable. La V.S. se maintient à 70 mm à la premiére heure et à 100 mm à la deuxième heure . Mais le 3 Septembre 1969 une nouvelle hospitalisation est nécessaire devant une nouvelle poussée rhumatismale ayant débuté en Aout à la suite d'une tentative de diminution de l' A.C.T.P.

En même temps est apparue une poussée éruptive des membres inférieurs identique à celle de Novembre 1968, ainsi qu' une éruption urticarienne, prurigineuse des membres supérieurs et de la face antéro-supérieure du thorax .

La malade signale que souvent l'extrémité de ses doigts et de ses orteils sont violacées, gonflées et chaudes .

Au moment où elle est examinée, trois semaines aprés le début de l'éruption, les manifestations cutanées vont en s'améliorant, taant aux membres supérieurs qu' aux membres inférieurs où seuls persistent des éléments papulo-nodulaires et des phlyctènes qui seront d'ailleurs ponctionnées.

Une nouvelle injection d' A.C.T.P. est pratiquée, la dernière remontant à huit jours .

Tout rentre rapidement dans l'ordre, avant même qu'il soit possible de faire examiner et biopsier un des éléments par le Prfesseur J . CIVATTE .

Un nouveau bilan est pratiqué :

1°) Les réactions de Latex et Waaler Rose sont toujours négatives .

2°) La N.F.S. est normale : 4.400.000 globules rouges

11.700 globules blancs dont 78% de polynucléaires

et 18% de lymphocytes .

3°) La V.S. est discrètement diminuée (54 mm à la première heure) par rapport aux précédentes .

4°) Lepouvoir histaminopexique du sérum est toujours o °/°° .

5°) Les antistreptolysines sont normales

Le liquide des phlyctènes ne montre pas de germe .

Notre malade sort du service le 9 Septembre 1969 avec un traitement à base d'une injection intra-musculaire par semaine d' A.C.T.P.

Nous la revoyons le 6 Octobre 1969 . Elle souffre toujours mais son état s'est amélioré et elle envisage de reprendre son travail .

Le traitement est modifié et associe A.C.T.H. retard(une injection tous les sept jours) et béthaméthasone gouttes dont la dose est progressivement portée à 40gouttes par jour .

Il se produit une période demieux, la V.S. est toujours abaissée et descend même jusqu'à 25 mm en Février 1970 .

Mais une fois encore Madame AUD... revient dans le service le 20 Avril 1970, porteuse d'une nouvelle poussée rhumatismale et d'une éruption identique aux précédentes,faite de lésions papuleuses , interessant outre les membres inférieurs, les membres suupérieurs, ce qui est nouveau .

Il existe une hyperthermie aux environs de 38° .

Le latex et la réaction de Waaler Rose sont toujours négatifs ainsi qu'une nouvelle recherche de cellules LE .

Le test de Thorn montre 57 % de chute éosinophilique .

La N.F.S. montre : 4.940.000 globules rouges

8.900 globules blancs dont 82 % de polynucléaires

et 17 % de lymphocytes .

La V.S. est remontée à 100 - 115 .

Les radiographies du squelette montrent une ostéoporose diffuse que polyarthrite rhumatoIde et corticothérapie expliquent facilement ;les modifications des doigts sont inchangées.

Un nouveau prélévement de bulles ne met en évidence aucun germe .Une biopsie

cutanée interessant une bulle de la cheville est pratiquée, dont voici le compte-rendu :

" Oedème considérable du derme aboutissant à un décollement bulleux sous-épidermique, au niveau de l'épiderme, on est surtout frappé par les lésions des vaisseaux dermiques qui sont le siège d'une intense dégénérescence fibrinoïde débordant d'ailleurs sur le collagène voisin, infiltrat périvasculaire formé de polynucléaires neutrophiles et éosinophiles dont de nombreux pycnotiques ."

En conclusion : on pose le diagnostic histologique de capillarite allergique .

Madame AUD... sort le 6 Mai 1970 avec un traitement d' A.C.T.P. à raison d'une injection tous les six jours, et de béta-méthasone gouttes (0 puis 10, 20, 30 et 40 gouttes les cinq jours intermédiaires) .

La thérapie améliore , certes, la malade, mais n'évite pas les nouvelles poussées éruptives: deux poussées depuis la sortie d'hopital; aussi décide-t-on d'instituer un traitement par immunosuppresseurs qui est mis en route le 25 Mai 1970 à raison de deux comprimés de chloraminophène par jour et contrôle hématologique toutes les semaines, ainsi que V.S. tous les quinze jours.

L'état général est trés nettement amélioré au point que Madame AUD... peut reprendre son travail le 22 Juin 1970 .

Le 31 Aout 1970, la posologie du chloraminophène est modifiée, on passe à trois comprimés par jour pendant 10 jours, puis quatre comprimés les 10 jours suivants, et cinq comprimés les 10 derniers jours du mois de Septembre .

En même temps est entrepis une réduction de la corticothérapie, les injections d'A.C.T.P. sont espacées à raison d'une injection tous les 7 jours pendant un mois, puis une injection tous les 14 jours, le mois suivant .

La bétaméthasone est réduite à 25 et 10 gouttes;en moins de deux mois, un sevrage des corticoïdes pourra être ainsi obtenu .

Néammoins, le 12 Octobre 1970, on remarquera une nouvelle poussée cutanée avec phlyctène et oedème du pied droit, mais il faut noter que notre malade possède un problème podologique (pieds creux et discret genu-valgum) nécessitant le port de semelles orthopédiques .

Le chloraminophène est augmenté à 6 comprimés par jour. La même dose est poursuivie jusqu'au 15 Mars, date à laquelle la posologie est réduite à 5 comprimés par jour .

La malade est nettement améliorée , pouvant reprendre son activité normale .

Aucun incident n'est signalé.

Il y a une trés bonne tolérance hématologique (voir le tableau A en ce qui concerne les résultats biologiques .)

Il est à noter que les effets du chloraminophène sont tardifs (6 mois aprés le début du traitement), qu'ils ont nécéssité une dose de 6 comprimés par jour.

L'effet sur les différentes lignées sanguines est modéré: les globules rouges ne descendent pas en dessous de 3.750.000 , le chiffre le plus bas des globules blancs est de 4.600 , les plaquettes s'abaissent jusqu'à 192.000 .

La V.S. est dans l'ensemble abaissée aux environs de 40 , 45 mm,mais il existe des élévations intermittentes à 60 , 70 et même 88 mm. Si l'on se souvient que la V.S. s'était abaissée, alors que la malade n'était pas encore sous immunosuppresseurs, à des chiffres atteignant 54 et même 25 mm, on ne peut pas dire que l'effet du chloraminophène sur la V.S. soit particulièrement significatif .

Il en est de même en ce qui concerne la lymphocytose dont la réduction du pourcentage peut être objectivée, sans signification précise .

Au total, il s'agit d'une malade de 61 ans, depuis cinq ans porteuse d'une polyarthrite rhumatoïde séro-négative, compliquée depuis quatre ans d'angéite nécrosante confirmée histologiquement , traitée par corticothérapie (prednisone, A.C.T.P. bétaméthasone) et chez laquelle un traitement immunosuppresseur (chloraminophène) a permis non seulement une amélioration clinique considérable, mais encore, un sevrage de toute médication à base de corticoïdes.

Aucun incident hématologique,ou autre , n'a été signalé chez cette patiente.

Il n'y a aucun témoin biologique, particulièrement signicatif, de l'effet du chloraminophène .

La dose totale jusqu'au mois de Mars 1971 aura été de 2600 mg .

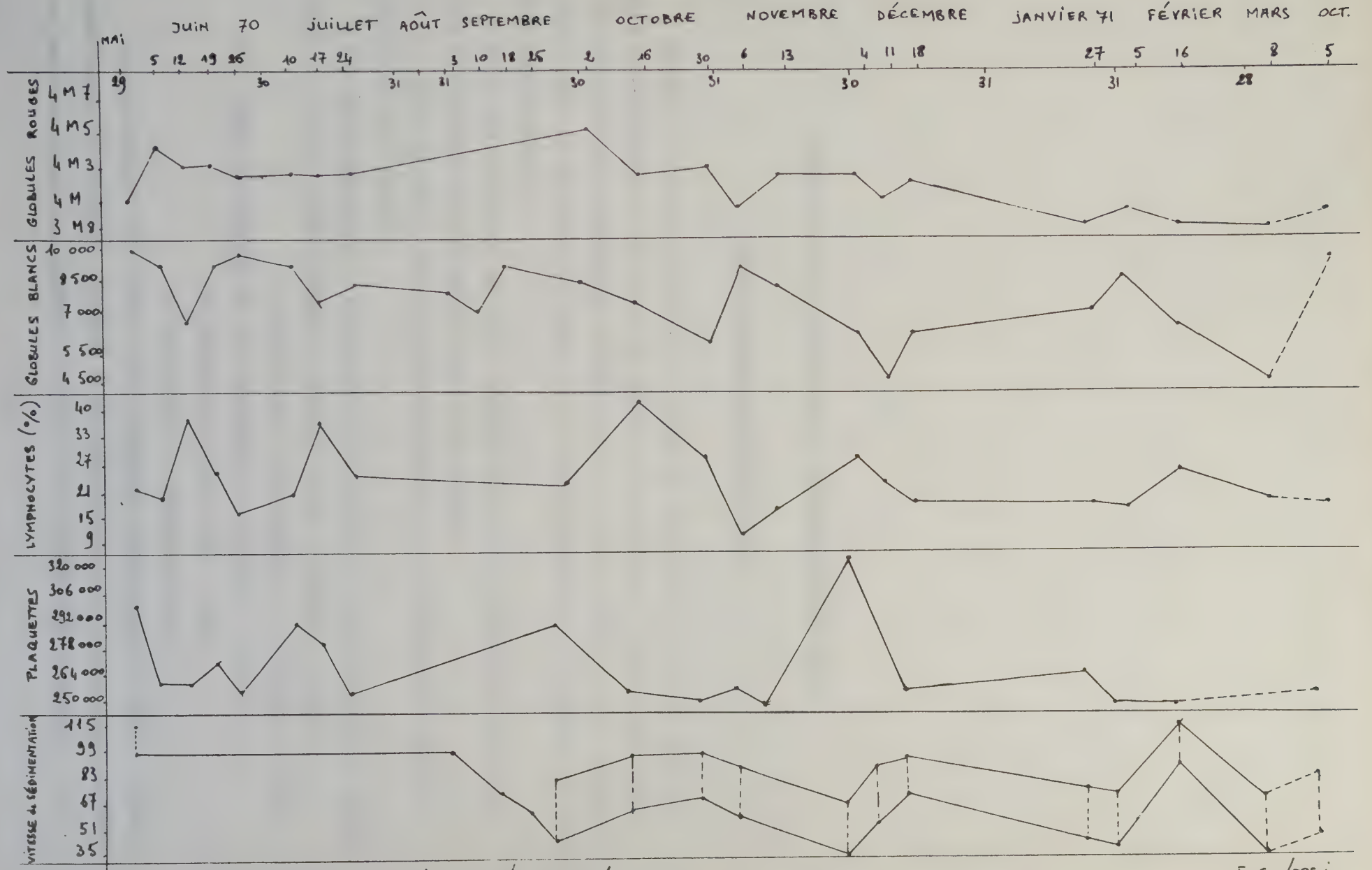
En prenant les critères de BEDOISEAU (6), nous pouvons considérer que le cas de Madame AUD... rentre dans la catégorie des excellents résultats (reprise de l'activité, arrêt des éruptions d'angéite nécrosante, amélioration clinique de la polyarthrite, suppression de toute corticothérapie .)

Fait à noter, le traitement a été entrepis en ambulatoire , mais il s'agissait d'une malade d'un niveau intellectuel élevé, coopérante et trés prudente.

Les contrôles hématologiques ont été et sont toujours pratiqués d'une façon trés régulière àraison d'une N.FS et d'une V.S. tous les 10 jours.

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

TABLEAU A :


JUIN 70 JUILLET AOÛT SEPTEMBRE OCTOBRE NOVEMBRE DÉCEMBRE JANVIER 71 FÉVRIER MARS OCT.
MAI
5 12 19 26 10 17 24 3 10 18 25 2 16 30 6 13 4 11 18 27 5 16 8 5
29 30 31 31 30 31 30 31 31 28
GLOBULES ROUGES
4 M 7
4 M 5
4 M 3
4 M
3 M 8
GLOBULES BLANCS
10 000
9 500
7 000
5 500
4 500
LYMPHOCYTES (%)
40
33
27
21
15
9
PLAQUETTES
320 000
306 000
292 000
278 000
264 000
250 000
VITESSE DE SÉDIMENTATION
115
99
83
67
51
35
CHLORAMINOPHÈNE
2 comp/j
3 comp./j
4 c./j
5 c./j
6 c./j
5 c./par j.

- III -

HISTORIQUE DE LA THERAPEUTIQUE IMMUNOSUPPRESSIVE DANS LES POLYARTHRITES RHUMATOIDES .

En 1951 , évoquant le rôle d'un " noyau de dysréaction " , terme imprécis mais se rapprochant de la notion de théorie dysimmunitaire , dans la pathogénie des polyarthrites rhumatoïdes, JIMENEZ DIAZ (27) puis GUILMER font les premiers essais avec les moutardes à l'azote ou les antimétabolites et obtiennent des résultats encourageants .

Trois ans plus tard, en 1954 , ROBECCHI utilisant l'azoypérite, remarque 50 % de résultats favorables sur les 63 cas traités.

A partir de 1961 , les essais se multiplient et les médicaments employés deviennent plus variés :

1°) ANTIMETABOLITES : a) Analogues de la purine (6 mercaptopurine ou azathioprine) : DECKER, MOENS , GALENS , LORENZE , MYLES , ENDERLIN , LIEVRE .

b) Antifoliques (améthoprine) : O'BRIEN et BUNIM .

2°) AGENTS ALCOLYANTS :a) Cyclophosphamide : CIOBANY , FODDICK .

b) Melphalan : SAINT-JOHN , DIXON .

c) Chlorambucil (chloraminophène) .

Le chlorambucil est essayé pour la première fois en 1964 par KAHN et RICKEWAERT ainsi que WELPLING . Partant de la constatation que l'hyperplasie lymphoïde est une caractéristique constante au cours des polyarthrites rhumatoïdes , ils

utilisent le chlorambucil dans 12 cas da polyarthrites rhumatoïdes sévères et hautement inflammatoires , non réduites par 15 mg de prednisone , où ni les salicylés , ni les antipaludéens de synthèse ne permettaient de baisser la posologie des corticoïdes . Ils obtiennent une trés nette amélioration clinique , et une diminution , voire une suppression de la corticothérapie .

En 1965 , de SEZE , KAHN et coll (44) , obtiennent dans un cas de polyarthrite rhumatoïde sévère , traitée par prednisone , compliquée d'angéite nécrosante typique vérifiée histologiquement , une régression et une extinction de l'état articulaire ,une diminution du taux du facteur rhumatoïde et une réduction des doses de prednisone par un traitement associant pénicillamine et chlorambucil .

KAHN (30) , en 1966 , déconseille le traitement en ville , il suggère l'effet anti-inflammatoire par action sur les cellules de l'inflammation .

La même année ,BEDOISEAU (6) sur 40 cas traités au centre Viggo-Petersen, obtient 24 résultats excellents ou bons , et 5 résultats nuls , il n'est pas signalé d'accidents graves .

Un an plus tard , BEAULIEU-CAMUS (5) en 1967 , sur 28 cas , conclut à 15 bons résultats , 5 résultats favorables et 8 échecs .

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

- IV -

THEORIE IMMUNITAIRE DE LA POLYARTHRITE RHUMATOIDE .

L'emploi des immunosuppreurs repose sur une étiologie immunitaire de la polyarthrite rhumatoïde en faveur de laquelle peuvent être retenus des arguments biologiques , nosologique et expérimentaux .

1) ARGUMENTS BIOLOGIQUES :

a) Le facteur rhumatoïde a toutes les caractéristiques physico-chimiques d'un anticorps circulant . Il s'agit d'une euglobuline thermostable qui migre à l'électrophorèse standard dans la zone $\beta 2$, et à l'immuno-électrophorèse dans la zone $\beta 2$ M , qui a un poids moléculaire de I 000 000 , et une constante de sédimentation de 19 S , se rangeant donc dans la catégorie des éléments lourds du sérum .

Le facteur rhumatoïde est considéré comme un anticorps anti-globuline. En effet , il faut reconnaitre avec COSTE (16) une affinité du facteur rhumatoïde pour les γ-globulines , le fait qu'in vivo le facteur rhumatoïde forme un complexe avec les globulines légères du sérum , enfin , la possibilité de faire réapparaitre chez l' animal par immunisation prolongée un facteur sérique proche du facteur rhumatoïde .

Les antigènes " rhumatoïdes " , éventuellement en jeu chez l' homme , seraient des gammaglobulines immunes que leur union avec leur antigène spécifique arendu antigéniques . Une agression d'origine inconnue lèserait le tissu conjonctif dont certains produits de dégradation donneraient une

formation d'anticorps gamma-globulines puis de complexes antigènes-anticorps suscitant dans un deuxième temps l'apparition du facteur rhumatoïde .

Dans 20 % des polyarthrites rhumatoïdes , le facteur rhumatoïde est absent ce qui tendrait à prouver qu'il s'agit d'un phénomène secondaire et non pas causal , opinion soutenue par VEYS (52) . Le facteur rhumatoïde n'est pas unique et il existe plusieurs macroglobulines trés voisines .Il semble être le témoin , mais ne pas avoir de rôle dans l'évolution de la maladie .

b) SIGNIER remarque que les anticorps antimucléaires que l'on rencontre dans le lupus érythémateux disséminé , existent dans 2 % des polyarthrites rhumatoïdes .

c) Il existe une diminution du taux du complément hémolytique dans le liquide synovial .

d) Les ragocytes , cellules retrouvées dans le liquide synovial des polyarthrites rhumatoïdes séropositives , présentent des inclusions qui seraient faites de complexes associant facteur rhumatoïde et gamma-globulines .

e) Sur le plan histologique , l'agglomérat lympho-histiocytaire périveineux , suivi secondairement d'une infiltration fibrinoïde , rappelle de prés , les lèsions d'allergie cellulaire retardée décrites par ARTHUS .

2) ARGUMENTS NOSOLOGIQUES :

a) Constatation fréquente d'adénopathies (30 %) et de splénomégalie (10 %) au cours des polyarthrites rhumatoïdes .

b) Existence de formes de passage entre lupus érythémateux disséminé , périartérite noueuse , dermatomyosites (maladies du collagène dans lesquelles existent également des perturbations immunitaires) et polyarthrites rhumatoïdes .

c) Plusieurs auteurs ont remarqué l'association de leucose lymphoïde chronique et de polyarthrite rhumatoïde certaine .KAHN ,RICKEWAERT, DEBEYRE , JULIEN , de SEZE (29) en relatent deux cas en 1963 . De même , BEAULIEU-CAMUS (5) a pu en observer 3 cas , en moins d'un an et demi .

d) Association de polyarthrite rhumatoïde avec des maladies auto-immunes, où l'hypersensibilité retardée semble jouer un grand rôle (syndrome de GOUGEROT - SJOGREN , thyroïdite de HASHIMOTO) .

e) Existence de polyarthrites rhumatoïdes au cours des agammaglobulinémies .

f) Rémission de la maladie au cours des états où se produit une diminution de l'immunité retardée , ce qui est le cas de la grossesse et des infections virales (hépatites notamment) .

3) ARGUMENTS EXPERIMENTAUX :

a) Absence de toxicité in vitro du facteur rhumatoïde .

b) Transmission possible de l'arthrite par transfert passif de lymphocytes et non par transfert passif des anticorps circulants .

c) TRAYANOVA et coll (50) ont réussi à montrer que les lymphocytes d'un malade atteint de polyarthrite rhumatoïde agglutinent et détruisent les fibroblastes humains alors que les lymphocytes d'un sujet sain sont sans action .

En fait , il faut reconnaitre avec BEDOISEAU (6) que nous ne sommes là qu' en présence d'arguments indirects et , que s'il existe un désordre immunologique, rien ne prouve qu'il soit responsable de l'ensemble des manifestations de la maladie . En dehors des gamma-globulines , le ou les antigènes ne sont pas connus . L'emploi des immunosuppresseurs suppose donc , à priori , résolu un problème qui est loin de l'être .

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

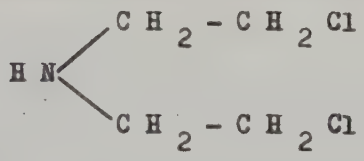
- V -

POURQUOI LE CHLORAMBUCIL ?

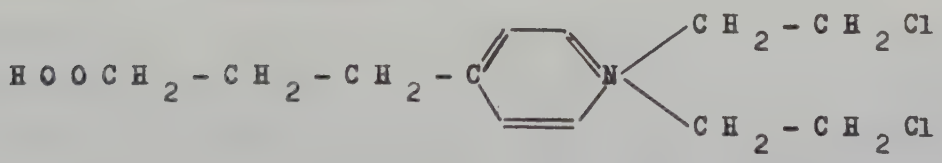
1) **Formule :**

Le chlorambucil est l'acide P-bis (chloro-2-éthylamine) phényl-butyrique .

Il dérive des moutardes azotées (groupement béta-chloroéthyl-aminé)



Sa formule est :



2) **Présentation :**

Le chlorambucil (commercialisé sous le nom de chloraminophène) se présente sous forme de comprimés dosés à 2 mg , donc d'emploi facile .

La posologie est de l'ordre de 0,1 à 0,25 mg / Kg / jour , la dose totale pouvant être de 800 mg voire 1000, 2000 ,et 2500 mg ,(cas n° 9 de BEDOISEAU) .

Notre malade a reçu 2600 mg .

3) **Mode d'action :**

a) Effets immunosuppresseurs bien sûr :

En faveur de cet effet , SIX (47) remarque dans sa thèse une baisse du taux du facteur rhumatoïde , bien que paradoxalement, il observe chez 13 de ses malades l'apparition d'anticorps anti-nucléaires ou de cellules de Hargraves , constatation également notée par BEDOISEAU (6) . Il note également la prédominance de lymphopénie sur la baisse des polynucléaires bien qu'il n'existe pas de parallélisme avec l'effet clinique , la survenue fréquente de zonas , enfin , la persistance de bons résultats , alors que le taux des polynucléaires et des lymphocytes est revenu à la normale .

b) Effets anticellulaires :

Le chlorambucil agit par cytotoxicité ,(BACH , LABORDE , DORMONT (3) , inhibe la division mitotique en se combinant aux chaines protéiques , en particulier aux nucléoprotéines . Il induit des lèsions irréversibles des chromosomes . Il provoque une réduction des cellules jeunes et prolifératives au niveau des sites inflammatoires , permettant d'observer une récession des signes locaux de l'inflammation .

Dans le même ordred'idées , VON DER GROSS (24) et FLATT (20) ont pû obtenir une véritable synovectomie chimique en injectant localement du thiotépa .

c) Effets anti-inflammatoires propres :

SIX (47) ne retrouve pas de corrélation entre la chute des polynucléaires et l'activité thérapeutique , il remarque une amélioration des cas de rhumatismes psoriasiques et de pelvispondylites rhumatismales au cours des thérapeutiques immunosuppressives , il ne note pas de corrélation entre la négativation des intradermoréactions à la tuberculine et l'activité thérapeutique .

HERSCH (26) utilisant le méthotrexate , a pu obtenir une inhibition spécifique des cellules mononucléées aux points d'inflammation locale chez l'homme .

Il faut donc reconnaitre avec SIX (47) qu'on ne peut objectivement trancher entre les théories immunodépressives et anti-inflammatoires de l'effet du chlorambucil au cours des polyarthrites rhumatoïdes . Ceci est peut-être dû au fait que les deux mécanismes interviennent conjointement .

Certes , l'hospitalisation , le fait que l'évolution spontanée peut rendre compte d'amélioration spontanée et spectaculaire , pourraient expliquer les résultats favorables obtenus .

Mais , indéniablement , des malades dont l'état était stationnaire , voire aggravé , ont été trés nettement améliorée par traitement immunosuppresseur , ont

pu reprendre une activité normale , et les malades choisis par les auteurs sont des patients atteints de formes sévères hautement inflammatoires et invalidantes , jadis incurables .

4) Accidents et incidents :

a) Peu d'accidents hématologiques , sont signalés , le chlorambucil ayant une action minime sur les globules rouges , les granulocytes et les plaquettes , mais des accidents graves peuvent survenir de façon souvent imprévisible et rapidement aggravés .

Comme avec tous les autres immunosuppresseurs , même s'il est plus minime ici , il existe un risque infectieux si la chute des globules blancs est trop importante , et un risque d'aplasie médullaire .

Les incidents sanguins bénins à type de leucopénie , d'anémie , de thrombopénie sont relativement fréquents, ayant généralement peu de conséquences graves et sont facilement réversibles par simple arrêt du traitement .

b) Les principaux incidents signalés sont digestifs à type de nausées , d'anorexie , rarement de vomissements . On les voit dans 50 % des cas. Ils cèdent facilement sous primpéran et arrêt intermittent du traitement , pendant une période avoisinant cinq jours .

c) Les autres incidents fréquemment signalés sont de type cutané ou muqueux .

Il faut noter la fréquente survenue de zonas en cours de traitement , ce qui irait assez bien avec une action immuno-dépressive du chlorambucil au cours de la polyarthrite rhumatoïde .

d) Enfin , incident non prouvé , mais hautement probable , il s'agit du risque mutagène et tératogène .

En fait , il faut reconnaitre avec BACH , DARDENNE , FOURNIER et DORMONT (2) une grande maniabilité au chloraminophène chez lequel l'effet immunosuppresseur est moins spectaculaire qu'avec les autres thérapeutiques immunosuppressives (en particulier la cyclophosphamide) .

Ceci rejoint l'opinion de de SEZE , KAHN (43) ainsi que celle de BERNARD , MATHE et WEILL qui le nomment agent " peu maniable et peu toxique " et celle d'autres auteurs tels MILLER , DIAMOND et CRAVER (39) .

5) Indications :

Il s'agit d'une médication non anodine et qu'il faut savoir réserver :

a) Aux polyarthrites sévères traitées par les cortisoniques et les supportant mal à condition que les autres thérapeutiques classiques aient été inefficaces ou contre-indiquées .

b) Aux polyarthrites malignes justifiant le risque cytologique .

Les femmes enceintes , et les femmes en activité génitale constituent une contre-indication formelle .

6) La surveillance hématologique ,doit être stricte , environ tous les dix jours , et doit comporter une numération des plaquettes .
Il faut arrêter le traitement si les hématies sont infèrieures à 3 millions , si les leucocytes sont inférieurs à 3000 et si les plaquettes sont en dessous de 100.000 par mm3 .

7) Le délai d'action est en moyenne de 10 jours , mais parfois l'effet est tardif et ne se manifeste qu'aprés arrêt du traitement .

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

- VI -

POLYARTHRITES RHUMATOÏDES ET TRAITEMENTS IMMUNOSUPPRESSEURS

Nous avons relevé dans la littérature française 250 cas de polyarthrites rhumatoïdes traitées par chlorambucil , entre 1965 et 1968 . Dans 9 cas (4 % des cas) existait comme chez notre malade , un tableau d'angéite nécrosante .

En 1965 , de SEZE , KAHN , DEBEYRE , CAYLA et LISFRANC (44) , publient l'observation d'un cas de polyarthrite rhumatoïde à taux élevé de facteur rhumatoïde et chez laquelle se précisait le tableau d'une angéite nécrosante .
Ce tableau était fait d'éléments cutanés nécrotiques , d'une multinévrite sensitivo-motrice et d'un aspect de périartérite noueuse à la biopsie musculaire .Le traitement , associant chlorambucil et pénicillamine , a été poursuivi deux mois , et les auteurs ont observé la régression de tous les signes de malignité , puis une extinction progressive de l'état inflammatoire articulaire .

Le taux du facteur rhumatoïde circulant a subi une diminution nette qui s'est maintenue aprés la suspension du traitement . La dose de prednisone quotidienne a été réduite de 15 à 2 mg .

Les auteurs discutent la responsabilité probable , à leurs yeux de la thérapeutique dans cette évolution favorable , rarement observée dans des cas de ce genre. Ils concluent que l'association d'un agent cytolytique bien toléré , le chlorambucil , et de la pénicillamine , mérite d'être essayé dans les cas de polyarthrites rhumatoïdes virant à la malignité .

TABLEAU B :

1	2	3	4	5	6	7		8		9	10	11		12		13		14
Cas n° :	Sexe :	Age :	Durée PR :	Durée TT :	Dose totale de chloram-bucil	G.R.		G.B.		P.N. en % :	Lympho en % :	Plaquettes		V.S.		Prednisone		Résultats cliniques
						N	AP	N	A.P.			N	AP	N.	AP	N	AP	
5	♀	34	2	10	586	4,4	4,4	7200	7600	+12	-24	270	200	8	6	27	15	Bon
22	♂	39	4	16	1320	4,4	4,5	11520	4760	-65	-49	260	210	92	11	15	0	Excellent
29	♂	64	8	8	672	4,3	4,1	11000	5200	-55	-43	100	110	80	100	10	10	Discutable.

Colonne 1 : N° dans la classification de BEDOISEAU.
" 3 : Age en années.
" 4 : Durée de la P.R. en années.
" 5 : Durée du traitement en mois.
" 6 : Doses en mg.
" 7 : Nombre de globules rouges en millions
" 9 et 10 : Variation du pourcentage des P.N. et des lymphocytes sous traitement.
" 11 : Plaquettes en milliers.
" 13 : Doses en mg.

En 1966 , BEDOISEAU (6) publie une thèse sur 40 malades atteints de polyarthrites rhumatoïdes traités par chloraminophène .

La sélection des malades était la suivante :

- Cas nécessitant 10 mg ou plus de prednisone , dose que l'on ne pouvait pas abaisser (33 cas) .

- Cas où une surcharge cortisonique entrainait des complications .

- Enfin , 3 cas de polyarthrite rhumatoïde maligne avec angéite nécrosante vérifiée histologiquement , évoluant sous corticothérapie .

Avec des doses de chlorambucil dont la moyenne était de 1020 $\pm$ 540 mg , il a été obtenu :

- 11 cas d'excellents résultats : (suppression de la corticothérapie,disparition des éléments cliniques objectifs de l'inflammation.)

- 13 bons résultats :(réduction de la corticothérapie à un chiffre inférieur ou égal à la moitié de la dose antérieure , grande amélioration clinique) .

- 11 résultats discutables (réduction de la corticothérapie qui reste supérieure à la moitié de la dose antérieure , amélioration clinique importante) .

- 5 résultats nuls .

En ce qui concerne les trois cas d'angéite nécrosante , nous les avons résumé dans le tableau B .

Il n'existe pas de corrélation statistiquement valable entre le degré de lymphopénie obtenu et le résultat clinique , ce manque de parallèlisme a pu être observé avec les autres résultats biologiques .

A noter un phénomène surprenant dans cette étude , l'apparition ou l'augmentation des anticorps antinucléaires appréciés par méthode cytologique chez 11 malades (6 fois apparition de cellules LE et 5 fois de cellules B de Heller) , ceci , aussi bien chez les malades en rémission complète que dans de moins bons résultats.

La tolérance fut dans l'ensemble bonne , mais il est à signaler:

1) des incidents digestifs à type de gastralgies voire , dans deux cas , des hémorragies digestives (mais il s'agissait de deux malades ayant des antécédents ulcéreux) .

2) des lèsions cutanées à type d'érythème , érythrodermie psoriaforme ,zonas (2 cas) .

3) des états infectieux mineurs , parfois sévères , lorsqu'on se trouvait en présence d'une pancytopénie .

4) des accidents sanguins (2 cas d'anémie en rapport avec ulcus hémorragique,

4 cas de leucopénie spontanément résolutive , 9 cas de thrombopénie) .

BEDOISEAU reconnait qu'il s'agit là d'une thérapeutique non dénuée de danger , et il note même que BOWEN et coll (10) évoquaient la possibilité de voir survenir des leucémies secondaires au traitement par l'azathioprine .

Il est à rapprocher de l'observation de BEDOISEAU plusieurs publications de de SEZE , KAHN et coll (45) (46) de cette série intéressante de 40 malades .

En 1967 , BEAULIEU - CAMUS (5) rapporte dans sa thèse 28 observations de polyarthrites rhumatoïdes traitées par chlorambucil . Les indications du traitement immunosuppresseur étaient les suivantes :

- inefficacité des traitements usuels (16 cas)
- contre-indication des traitements habituels (8 cas)
- surcharge cortisonique (4 cas) .

Avec des doses moyennes avoisinant 800 mg , il obtient 15 bons résultats , 5 résultats favorables et 8 échecs .

Sur le plan tolérance , l'auteur remarque :

1) dans 50 % des cas , des troubles digestifs banaux cédant facilement sous primpéran et arrêt du traitement .

2) des incidents cutanés : 1 cas d'érythème prurigineux , un cas de prurit vulvaire associé à une éruption urticarienne .

3) des incidents sanguins (7 cas) : soit leucopénie isolée (4 cas) , soit leucopénie avec thrombopénie (1 cas) ou avec anémie (1 cas) , anémie isolée (1 cas) .

La même année 1967 , RENIER , DESHAYES , BESSON , BARAZER , DELAHAYE , BREGEON, (42) regroupent 48 observations .

Les modalités de sélection ont été les mêmes que dans les cas précédents . A signaler que contrairement à ce qui était fait auparavant , 23 malades ont été traités de façon ambulatoire . Les doses ont varié entre 820 mg en 6 mois , et 3810 mg en 20 mois .

Les résultats ont été les suivants : 14 bons résultats , 12 résultats favorables , 6 échecs et 4 résultats ininterprétables .

Il faut noter parmi les observations relevées le cas interessant d'une malade de 65 ans , grabataire , dont la polyarthrite rhumatoïde séro-positive était compliquée de multi-névrites et d'ulcérations des jambes par vascularite ; le traite-

ment immunosuppresseur a permis une extinction des phénomènes inflammatoires , une cicatrisation des ulcérations , une restauration d'un bon état général permettant à la patiente de retrouver l'usage de ses mains et de ses jambes .

Les auteurs n'ont trouvé aucune corrélation précise entre le résultat clinique et les modifications hematologiques et ils remarquent notamment que la lymphopénie provoquée était moindre que la leucopénie et la neutropénie . Ils ont observé que la sérologie rhumatoïde s'est négativée totalement 9 fois et de façon dissociée 11 fois .

Les incidents ont été :

1) principalement infectieux : 3 zonas , 1 herpés , une sinusite , 2 bronchites , 2 états grippaux , 1 candidose buccale , 3 abcés fessiers et 1 escarre talonnière surinfectée .

2) Incidents digestifs : 5 cas d'incidents banaux , 1 cas ou l'arrêt du chloraminophène a été necessaire .

3) Incidents cutanés : 4 cas auxquels il faut alouter une alopécie qui s'est réparée aprés une cessation du traitement .

4) Incidents sanguins : 2 purpuras non thrombopéniques , bénins , ayant favorablement évolués .

En conclusion , les auteurs remarquent que dans prés de la moitié de leurs observations, ils ont obtenu des résultats cliniques supérieurs à ceux produits par les autres thérapeutiques , y compris les corticoïdes .
Ils insistent , néammoins , eux aussi sur les risques de cette thérapeutique ajoutant que la " responsabilité du médecin est formellement engagée lorsqu'il décide de recourir à ce traitement " .

Egalement , en 1967 , BONTOUX , PELTIER , BROUILHET et COSTE (9) publient une étude portant sur 40 malades traités par chlorambucil .

Les résultats cliniques sont de bonne qualité dans 21 cas.
Il y a une réduction franche de la vitesse de sédimentation dans 17 cas .
Une action du chlorambucil est décelable dans 60 % des cas.

Les auteurs remarquent des effets analogues à l'azathioprine et à la 6- mercaptopurine avec des risques moindres (un seul incident grave : leucopénie chez une jeune fille de 16 ans) .

Pour les auteurs , il semble probable que l'action des thérapeutiques immunosuppressives au cours des polyarthrites rhumatoïdes soit une action non spécifique ,

TABLEAU C:

	Sexe	Age	Age lors de l'AN	Age de la P.R. lors de l'AN	Type de PR	Nodules	Sérologie WR et Latex	Traitements antérieurs		Lésions d'angéite nécrosante			
								Or	Cortisone	Nerveuses	Cutanées	Viscères	Histologie
1	♂	39 ans	36 ans	4 ans	classique	0	+ + +	0	+	+	+	0	+
2	♀	63 ans	62 ans	6 ans	classique	+	+ + +	+	+	+	+	+ poumons	+
3	♂	64 ans	64 ans	7 ans	classique	+	+ + +	+	+	+	+	+ coronarite	+
4	♀	34 ans	34 ans	2 ans	classique	+	+ + +	+	+	+	+	0	+
5	♂	69 ans	63 ans	15 ans	classique	+	+ + +	0	+	+	+	0	+

TABLEAU D:

	Dose totale :	Évolution de l'A.N. :	Évolution de la P.R. :	Recul après la guérison de l'A.N. :	Remarques :
1	Pénicillamine, (168 g) Chorambucil (1320 mg)	Très favorable, Sans séquelle.	Très favorable, Rémission complète	3 ans et demi	Travaille normalement.
2	Echec pénicillamine chorambucil (1278 mg)	Très favorable, Séquelles minimes.	Favorable, Rémission presque complète.	1 an trois - quart	Vie normale
3	Chlorambucil (672 mg)	Favorable, Garde des séquelles.	Favorable, Rémission presque complète	2 ans et demi	Avait repris ses occupations ; Décès : (Cause intercurrente)
4	Chlorambucil (4380 mg)	Très favorable, Sans séquelle.	Assez favorable, Rémission partielle.	1 an trois - quart.	Travaille normalement.
5	Pénicillamine Chlorambucil (552 mg)	Très favorable, Sans séquelle.	Assez favorable, Rémission partielle.	1 an	Vie normale.

et plutot en rapport avec les phénomènes inflammatoires .

En 1968 , SIX (47) regroupe 72 observations , 67 polyarthrites séro-positives et 5 polyarthrites séro-négatives .

A noter parmi les 67 polyarthrites séro-positives , la présence de 5 polyarthrites malignes avec angéite nécrosante , ainsi que l'association de 4 polyarthrites avec leucose lymphoïde chronique .

La sélection des malades a été la même que celle des autres auteurs .

Avec des doses généralement supérieures à la moyenne , SIX a obtenu 16 résultats excellents , 26 bons résultats , 19 résultats discutables et 11 échecs .

Les résultats des cinq cas d'angéite nécrosante sont résumés dans les tableaux C et D .

L'auteur n'observe pas de corrélations entre l'activité clinique et les variations hématologiques . Le pourcentage de la diminution de la vitesse de sédimentation paraît plus important que le groupe des résultats favorables , cependant il n'existe pas de corrélation stastitiquement significative .

Il n'y a pas de rapport entre le résultat clinique et la réduction du taux de la réaction de Waaler Rose ; il n'en est pas de même pour la réaction du Latex .

Cette thèse confirme celle de BEDOISEAU en ce qui concerne la fréquence d'apparition ou d'augmentation des anticorps antinucléaires , sous chlorambucil .

Les incidents ont été :

1) surtout cutanés (20 cas) : 1 érythème , 1 érythrodermie psoriasiforme , 1 dermatite eczématiforme , 17 zonas , dont un décés sur zona généralisé et un décés par zona associé à une septicémie . Dans trois cas les zonas se sont produits chez des sujets présentant une leucose lymphoïde chronique .

2) Infectieux (13 cas) : 5 bronchopneumopathies, 2 septicémies , 1 hépatite , 1 mycose digestive ,1 panaris , 1 surinfection d'abcés de la fesse , 2 rhinopharyngites .

3) Hématologiques (20 cas) : 12 thrombopénies (isolées ou associées à leucopénie ou pancytopénie partielle) , 6 leucopénies et 2 anémies .

4) Digestifs (7 cas) : ce qui est faible étant donné les antécédents des malades (nombreux ulcéreux , gastrectomisés et gastritiques) .

5) Nerveux : il a été observé dans deux cas , un syndrome de type distal caractérisé par des troubles sensitifs des membres inférieurs avec aréflexie achil-léenne .

Cela pour conclure ici rapidement les résultats obtenus avec le travail de [illegible] (7), portant sur 81 observations .

Sur 3 cas d'angine microbienne , plus notre cas , nous trouvons dans le sang 2 . Il est à noter que notre malade est la seule à présenter une hémoculture négative .

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

- TABLEAU E -

Auteur	Cas	Sexe	Age	Age de la P.R. (année)	Dose totale de chlorambucil	Pénicillamine	Corticothérapie AV	Corticothérapie AP	Sérologie	Résultat clinique
BEDOISEAU	5	♀	34	2	586 mg	0	+ 27 mg	+ 15 mg	+ + +	Bon
	22	♂	39	4	1320 mg	0	+ 15 mg	0	+ + +	Excellent
	29	♂	64	8	672 mg	0	+ 10 mg	+ 10 mg	+ + +	Discutable
SIX	1	♂	39	4	1320 mg	+ 168 mg	+		+ + +	Excellent
	2	♀	63	6	1278 mg	Echec	+		+ + +	Bon
	3	♂	64	7	672 mg	0	+		+ + +	Bon
	4	♀	34	2	4380 mg	0	+		+ + +	Discutable
	5	♂	69	15	552 mg	+	+		+ + +	Discutable
de SÈZE					+ 2 mois de TT	+ 2 mois de TT	+ 15 mg	+ 2 mg	+ + +	Bon
NOTRE MALADE		♀	61	5	2600 mg	0	+ 10 mg	0	—	Excellent

- VII -

POLYARTHRITES RHUMATOIDES ET COLLAGENOSES

C'est en 1942 que KLEMPERER aboutit au concept des maladies du collagène au nombre desquelles on a rangé la polyarthrite rhumatoïde .

La parenté est plus étroite qu'on ne le pense et des formes de passage sont souvent décrites .

En fait les similitudes sont surtout histologiques et passent vraisemblablement inaperçues .

Il faut reconnaitre avec GUILAINE (23) que dans les polyarthrites rhumatoïdes les plus banales , et à fortiori dans les polyarthrites graves et les polyarthrites lupiques , L'examen histologique met évidence fréquemment des lèsions vasculaires , dans le coeur , les muscles,les synoviales , les nerfs .

Ces altérations qui vont parfois jusqu'à l'angionécrose , sont néammoins trés différentes de la périartérite noueuse .

Certaines lèsions s'apparentent à celle du lupus érythémateux disséminé , d'autres , aux dystrophies post-inflammatoires : MORISSON , CATTOGIO et BAUER (40) CRUICKSHANCK (17) .

Par contre , dans d'autres cas plus rares , les lèsions vasculaires ont tous les caractères de celles de la maladie de KUSSMAUL et des atteintes neurologiques, ainsi que des signes cutanés ont été signalés à coté d'autres signes viscéraux .

Il faut remarquer que bien que stigmate trés évocateur , les signes cutanés

n'existent que dans 33 % des cas de périartérite noueuse : KING (33) , HAGAN (25).

Deux hypothèses sont alors permises :

1) Un syndrome rhumatismal simulant une polyarthrite rhumatoïde peut-il marquer le début d'une maladie de KUSSMAUL et rester isolé un temps plus ou moins long ? (Voir l'observation n° 10 dans la thèse de GUILAINE sur un malade de GALMICHE à l'hopital de Neuilly .)

2) Une authentique polyarthrite rhumatoïde peut-elle se transformer en périartérite noueuse ? (Voir l'observation n° 9 dans la thèse de GUILAINE , intéressant un malade de COSTE traité à Cochin .)

Ces deux hypothèses sont reprises par de nombreux auteurs et en particulier DESHAYES (19) . La greffe d'une périartérite noueuse sur une polyarthrite rhumatoïde pourrait être favorisée par l'hypercorticisme : SLOCUMB (48) , ou bien par arrêt des corticoïdes , ce qui est moins évident . On a pensé que la lèsion d'artérite nécrosante pourrait être un stade plus évolué de l'artérite de la polyarthrite chronique évolutive , mais BALL (4) pense que l'association de l'artérite et d'une polyarthrite rhumatoïde est plus que coïncidence .

CAYLA (11) , présente les mêmes opinions et remarque lui aussi le fait qu'à l'arrêt du traitement hormonal (A.C.T.H. , cortisone) les polyarthrites rhumatoïdes se compliquent de manifestations viscérales , voire l'apparition d'une périartérite noueuse comme si la cessation du traitement provoquait l'éclosion d'une maladie plus grave .

Avec SOKOLOFF (49) , il faut admettre que l'artérite est une lésion de base dans toute polyarthrite rhumatoïde et CAYLA évoque plusieurs hypothèses :

1) Des lèsions artérielles constituent-elles un lien commun entre la polyarthrite rhumatoïde et les maladies du collagéne ?

2) Le facteur artériel peut-il expliquer les formes graves ou malignes de la polyarthrite rhumatoïde ?

3) Sur des vaisseaux toujours ou trés souvent atteints , une agression variable dans son intésité ou sa durée , qu'elle soit toxique , infectieuse , allergique ou immunologique , peut-elle provoquer des lèsions plus ou moins sévères pouvant aller jusqu'à l'artérite nécrosante aigüe ?

4) Le traitement hormonal agit-il comme un facteur allergique ou de sensibilisation ?

5) Facteur aggravant du traitement hormonal qui modifie , quand il est suspendu brusquement , les réponses du tissu conjonctif aux diverses agressions ?

De la même façon , les limites biologiques entre le lupus érythémateux disséminé et la polyarthrite rhumatoïde peuvent parfois paraitre bien peu distinctes comme s'il s'agissait d'un syndrome de chevauchement . Il ya cependant , selon GOLDFIN et coll (22) peu de raisons pour considérer la polyarthrite rhumatoïde avec cellules LE comme une entité distincte ni comme une variante du lupus érythémateux disséminé , opinion confirmée par VAUGHAN et coll (51) et DEBEYRE , KAHN , RICKEWAERT , de SEZE (18) .

Selon COSTE (13) (14) (15) , 10 à 30 % des lupus érythémateux disséminés présentent une symptomatologie articulaire cliniquement semblable à celle de la polyarthrite rhumatoïde .

Des observations montrent que des signes cutanés ont pu apparaître 10 ans aprés le début d'une polyarthrite rhumatoïde . Il pense que les polyarthrites chroniques évolutives avec cellules LE sont en fait des polyarthrites anciennes ,évoluées et sévères .

Au sujet de 3 enfants présentant des polyarthrites rhumatoïdes , frontières avec le lupus érythémateux disséminé par les résultats biologiques obtenus (présence de cellules LE , anticorps antiglobules rouges , antiglobules blancs , antiplaquettes , anticorps antinucléaires , augmentation des gamma-globulines) , PHAM - GIA - CHUNG (41)se pose lui aussi , le problème des polyarthrites rhumatoïdes avec cellules LE .

LABROUSSE (36) , en reprenant les cas de 4645 polyarthrites publiés entre 1948 et 1961 , note la présence de cellules LE dans 469 cas soit 10 % . Mais dans 33 cas pour 4 (COSTE) et 13 cas pour 6 (LABROUSSE) , la cellule LE est en fait une cellule B considérée par certains comme une cellule LE inachevée .

PHAM - GIA - CHUNG (41) pose plusieurs hypothèses :

1) S'agit-il de lupus érythémateux disséminés à manifestations articulaires prédominantes et pour l'instant latents , opinion défendue par MAC - COY (37) ?

2) Peut-être , est-on en présence de polyarthrites survenues chez des sujets particulièrement aptes à fabriquer des anticorps ?

Plus prudemment , certains auteurs (KREVIETS et GOSLING) , et PHAM - GIA - CHUNG se range à leurs cotés , placent ces polyarthrites dans un cadre intermédiaire entre polyarthrite et lupus , voire dans un cadre d'attente .

Il faut voir dans ces symptomatologies frontières plus qu'une coïncidence , même si les connaissances actuelles laissent de nombreux points d'interrogation .

S'agit-il de maladies distinctes ? Sommes-nous en présence de stades différents , voire de formes cliniques différentes ou compliquées de la même affection ?

En fait , l'introduction de la polyarthrite rhumatoïde dans les maladies du collagène et auto-immunes et l'utilisation des drogues à visée immunosuppressive dans son traitement procède d'une hypothèse non démontrée : l'intervention causale d'un désordre immunologique .

Si un tel désordre est probable dans le lupus érythémateux disséminé , il est bien moins sûr dans la polyarthrite rhumatoïde malgré la présence dans cette affection d'un auto-**anticorps** anti gammaglobuline , le facteur rhumatoïde .

A supposer que ce désordre immunologique existe , sa nature causale reste à démontrer (KAHN) (32) .

Il est indéniable , certes , que des désordres immunologiques s'observent au cours de la polyarthrite , mais FRANCK (21) se pose les deux questions suivantes :

1) S'agit-il de maladie par auto-immunisation ou de maladie avec auto-immunisation ?

2) Peut-on affirmer qu'il s'agit d'une réaction immunologique quand on observe un précipité , une fixation du complément ?

Les lèsions vasculaires observées au cours de la polyarthrite rhumatoïde quand il existe une angéite nécrosante , peuvent poser un problème diagnostic , mais il y a histologiquement une individualité certaine sauf au stade cicatriciel d'endartérite oblitérante .

Pour certains auteurs , dont KAHN , de SEZE (28) c'est la présence abondante et prolongée du facteur rhumatoïde .

Il pourrait se produire des agrégats gamma-globuliniques circulants , (en effet le réactif préférentiel du facteur rhumatoïde est la gammaglobuline), qui seraient supposés produire une précipitation intra-vasculaire et éventuellement être responsable des lèsions vasculaires .

Ceci a d'ailleurs été démontré par CIRLA , SALTERI et FASOLI (46) , par VILLA , FASOLI , SALTERI et BALLABIO (53) , et par KUNKEL , MULLER , EBERHARD , FUDENBERG et TOMASI (35) .

Or ce phénomène se produit dans les cas graves . Tout se passerait donc , comme si le facteur rhumatoïde qui est de plus en plus reconnu comme témoin de la maladie rhumatoïde , induisait les pertubations vasculaires en précipitant à l'intérieur des vaisseaux .

Ce rôle de l'artérite dans la genèse des manifestations cutanées de la poly-

arthrite rhumatoïde , et en particulier des nodules sous-cutanés , est capital. L'artérite est de plus en plus considérée comme un élément primitif et non plus comme la conséquence de l'inflammation . Pour KULKA , BOCKING , ROPES , BAUER(34) et BENNET , ZELLER , BAUER (8) , la nécrose centrale du nodule serait même la conséquence d'un infarctus .

Au total , il semble falloir considérer , malgré des analogies troublantes et des formes de passage évidentes avec les autres maladies du collagène , que la polyarthrite rhumatoïde se présente comme une entité distincte , au cours de laquelle peuvent s'observer des manifestations immunologiques sans qu'un désordre immunitaire ait été réellement démontré .

Les désordres immunologiques n'apparaissent actuellement que comme des témoins sans que l'on puisse faire relation de cause à effet .

Avec MICHOTTE , on peut penser que celui qui aura pu créer chez le lymphocyte une modification génétiquement transmissible aux lymphocytes filles aura trouvé l'étiologie de la polyarthrite rhumatoïde , et ce qui n'est qu'hypothèse sera ainsi démontré .

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

- VIII -

CONCLUSION

Il faut reconnaitre que les thérapeutiques immunodépressives ont permis des résultats trés favovables dans les polyarthrites graves .

Des malades grabataires et trés diminués ont pu reprendre une activité quasi-normale .

Des sujets chez qui tous les cortisoniques étaient formellement contre- indiqués , des patients qui avaient usé de toutes les thérapeuthiques classiques sans aucun résultat , ont trouvé dans les immunosuppresseurs une raison d'espérer peut-être , plus qu'une rémission , puisque nous avons maintenant un recul suffisant , bien qu'encore minime (6 ans tout au plus) .

Le remède miracle contre les polyarthrites sévères aurait-il été trouvé ?

En fait , il faut se garder d'un optimisme débordant et apporter au probléme de nombreuses réserves :

1) Les drogues immunosuppressives ont été utilisées au départ dans les rhumatismes inflammatoires à titre empirique , et c'est l'obtention d'un certain nombre de succés qui a incité à poursuivre leur utilisation ."Il est possible qu' elles agissent directement sur le facteur cellulaire de la réaction inflammatoire locale et générale . " (KAHN) (31) (32) .

2) S'il existe un désordre immunologique , rien ne prouve qu'il soit responsable des manifestations de la polyarthrite rhumatoïde . L'emploi des immuno-

suppresseurs suppose donc , à priori résolu , un problème qui est loin de l'être . (BEDOISEAU) (6) .

3) Si les résultats cliniques sont satisfaisants , il n'en est pas de même biologiquement , il n'y a aucune corrélation entre la paraclinique et l'amélioration des signes généraux et fonctionnels . On n'observe pas de témoin de l'effet des immunosuppresseurs sur le plan biologique , et en particulier les variations de la lymphocytose n'ont rien de significatif .

4) Il n'est pas besoin d'insister sur les risques de cette thérapeutique lorsqu'on a vu , sur l'ensemble des cas cités dans ce travail , le nombre d'incidents et d'accidents survenus chez des malades hospitalisés , lorsqu'on sait qu'un accident hématologique brutal peut survenir de façon tout à fait imprévisible , on comprend que plusieurs auteurs insistent sur la mise en route du traitement en milieu hospitalier .
Certains auteurs (RENIER , DESHAYES , BESSON , BARAZER , DELAHAYE , BREGEON) (42) vont jusqu'à dire que" la responsabilité du mèdecin est formellement engagée lorsqu'il décide de recourir à ce traitement " .

5) Une thérapeutique immunosuppressive ne peut être entreprise que sous surveillance médicale étroite . Une vérification hebdomadaire , pour certains bimensuelle , de la numération formule sanguine , de la numération des plaquettes et de la vitesse de sédimentation est nécessaire .

Il faut savoir réserver la thérapeutique immunosuppressive aux polyarthrites sévères . Les polyarthrites bénignes se contenteront des médications classiques (repos , or , cortisoniques) . On peut considérer que 3 sortes de polyarthrites graves justifient l'utilisation des immunosuppresseurs :

Il s'agit :

1) des polyarthrites graves , chez lesquelles il existe une contre-indication formelle des corticoïdes , bien qu'actuellement , même en présence d'ulcus , certains auteurs utilisent la corticothérapie sous protecteurs gastriques.

2) des polyarthrites sévères où aucune médication habituelle ne s'est révélée efficace .

3) des polyarthrites malignes avec angéite nécrosante , ulcérations cutanées , multinévrites , qui restent les seules formes où l'intervention d'un facteur immunologique direct semble envisageable .

L'association du chlorambucil et de la pénicillamine qui fait baisser le taux

des macroglobulines rhumatoïdes circulantes est souhaitable dans cette forme : KAHN (31) . Cette opinion est reprise par de nombreux auteurs dont MENKES (38) .

Au total , il faut reconnaitre avec KAHN (32) que l'on ne peut actuellement tirer aucune conclusion définitive ni sur les indications , ni sur l'efficacité ou sur le mode d'action de cette thérapeutique .

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

- BIBLIOGRAPHIE -

1 . AYRIVIE - GINET Cl .

Contribution à l'étude des critères de classification des P.C.E.

Thèse Paris 1966 .

2 . BACH J.F. , DARDENNE M , FOURNIER C , DORMONT J .

Pharmacologie des immunosuppresseurs .

Gazette Méd . de France , 1971 , n° 1 , 27 - 44 .

3 . BACH J.F. , LABORDE M.A. , DORMONT J .

Mode d'action des immunosuppresseurs .

Gazette Méd . de France , 1971 , n° 1 , 47 - 57 .

4 . BALL J .

Rhumatoïd arthritis and periarteritis nodosa .

Annals of the rheumatic diseases , 13 - 4 - 1954 .

5 . BEAULIEU - CAMUS A .

Polyarthrite rhumatoïde et chlorambucil .

Thèse Paris 1967 .

6 . BEDOISEAU M .

Polyarthrite rhumatoïde et chlorambucil .

Thèse Paris 1966 .

7 . BELLAICHE D .

Les thérapeutiques à visée immunosuppressive en rhumatologie .

(Résultat chez 60 malades .)

Mémoire pour l'obtention du C.E.S. de rhumatologie : Paris 1967 .

8 . BENETT, ZELLER , BAUER .

Subcutaneous nodules of rheumatoïd arthritis and rheumatic fever .

Archives of pathology , 30 - 70 - 1940 .

9 . BONTOUX D , PELTIER A , BROUILHET H , COSTE F .

Traitement de la polyarthrite rhumatoïde par les agents immunosuppresseurs .

Bull Mémo , Soc . Méd . Hop . Paris 1967 , 118 , 745 - 758 .

10 . BOWEN G.E. , IRONS G.U. , RHODES J.D. , KIRSHNER J.B.

Early experiences with azathioprine in ulcerative colitis .

J.A.M.A. 1966 , 195 , 460 - 464 .

11 . CAYLA G .

Polyarthrite chronique évolutive et lèsions artérielles .

Thèse Paris 1958 .

12 . CIRLA E , SALTERI F , FASOLI A .

L'eletroforesi e l'ultracentrifugazione delle siero proteine nell artrite reumatoïde e nelle sindrome di aggravamento .

Reumatismo 1960 , 12 , 57 - 66 .

13 . COSTE F , TURIAF J , BLANCHON P .

Lupus érythémateux disséminé à forme polyarthritique .

Bull Soc Méd Paris 1953 , 69 , 143 - 150 .

14 . COSTE F , DELBARRE F .

Les polyarthrites lupiques .

Entretiens de Bichat , Médecine 1957 .

Expan Sc ed , 397 - 404 .

15 . COSTE F .

Les problèmes des relations entre polyarthrite chronique et lupus érythémateux disséminé vus sous l'angle du phénomène de Hargraves-Hazerick

Archives Inter Rhum 1960 , 3 , 1-3 .

16 . COSTE F .

Polyarthrite rhumatoïde - Nosologie - Système rhumatoïde - Hypothèses étiologiques .

Rev Prat 1962 , 12 , 1333 - 1352 .

17 . CRUICKSHANK B .

Arteritis of rheumatoïd arthritis .

Ann of rhumatic diseases , 13 , 136 - 1954 .

18 . DEBEYRE H , KAHN M.F. , RICKEWAERT A , SEZE S de .

Les polyarthrites rhumatoïdes avec cellules de Hargraves .

Presse Méd 1966 , 74 , 911 - 913 .

19 . DESHAYES P .

Polyarthrites mortelles , polyarthrites graves .

Thèse Paris 1958 .

20 . FLATT A.E.

Intra articular Thio tepa in rheumatoïd diseases of the hand .

Rheum 1962 , 18 , 70 - 73 .

21 . FRANCK J.C.

Polyarthrite chronique évolutive : étude immunologique .

Thèse Paris 1959 .

22 . GOLDFINE L.S. , STEVENS M.B. , MASI A.T. , SHULMANN L.E.

Clinical significance of the LE cell phenomenen in rheumatoïd arthritis .

Ann Rheum Dis 1965 , 24 , 153 - 160 .

23 . GUILAINE J .

Les angio-nécroses allergiques de la peau .

Thèse Paris 1968 .

24 . GROSS , VON DER . S .

Chemische synovektomie mit Senfgas bei primär chronischer polyarthritis .

Reumaforsch 1963 , 22 , 456 - 459 .

25 . HAGANS J.A.

Panarteritis nodosa .

Military Surgeon 1950 , 107 , 26 .

26 . HERSH E.M. , WONG V.G. , FREIRICH E.J.

Inhibition of the local inflammatory response in man by antimétabolites .

Blood 1966 , 27 , 144 - 152 .

27 . JIMENEZ - DIAZ C .

Treatment of dysreaction diseases with nitrogen mustard .

Ann Rheum Dis 1951 , 2 , 144 - 152 .

28 . KAHN M.F. , SEZE S . de .

Hypothèses sur la pathogénie des polyarthrites rhumatoïdes malignes .

Essai de la pénicillamine .

Rev Rhum 1962 , 29 , 330 - 336 .

29 . KAHN M.F. , RYCKEWAERT A , DEBEYRE N , JULIEN G , SEZE S . de .

Polyarthrite rhumatoïde et leucose lymphoïde chronique , étude de 2 cas d'une interessante association .

Sem Hop Paris 1963 , 39 , 27 - 58 .

30 . KAHN M.F.

Données nouvelles sur la physiopathologie et le traitement de la polyarthrite rhumatoïdev.

Concours Méd 1966 , 5 , 3477 - 92 .

31 . KAHN M.F. , DEBEYRE N , BEDOISEAU M , SEZE S . de .

Les thérapeutiques à visée immunosuppressive de la polyarthrite rhumatoïde et des maladies dites du collagène .

Gaz Méd de France , bilan thérapeutique 1961 - 66 , Dec 66 , 487 - 488 .

32 . KAHN M.F.

Les immunodépresseurs dans les affections rhumatismales .

Presse Méd 1967 , 75 , 1181 - 1184 .

33 . KING B .

The clinical diagnosis of P.A.N. Report of 4 cases .

Ann Int Med 1950 , 32 , 466 .

34 . KULKA , BOCKING , ROPES , BAUER .

Early joint lesions of rheumatoïd arthritis .

Archives of pathology 1955 , 59 , 2 .

35 . KUNKEL H.G. , MULLER - EBERHARD H.J. , FUDENBERG H , TOMASI T.B.

Gamma-globulin complexes in rheumatoïd arthritis and certain others conditions.

J. Clin . Investig 1961 , 40 , 117 - 129 .

36 . LABROUSSE Cl .

Contributions à l'étude des phénomènes de nucléophagocytose et de nucléolyse observés au cours de polyarthrite chronique évolutive . Fréquence et signification de ces polyarthrites ; leurs rapports avec la maladie lupique .

Thèse Paris 1963 .

37 . MAC COY F.W. , PATTERSON M , FREYBERG R.H.

A study of disseminated LE diagnosed in patients formaly considered to have RA.

Ann Rheum Dis 1955 , 14 , 415 .

38 . MENKES C.J.

Immunosuppression en rhumatologie .

Gaz Méd de France 1971 , 2 , 163 - 170 .

39 . MILLER D.G. , DIAMOND H.D. , CRAVER L.F.

A critical study of the clinical use of chlorambucil .

New eng J of med 1959 , 261 , 525 - 535 .

40 . MORRISON L.R. , CATTOGIO P.N. , BAUER W .

Observation in the histopathology of the neuromuscular system in rheumatoïd arthritis .

Rheumatis Dis - W B Saunders by Philadelphia 1952 , 304 .

41 . PHAM - GIA - CHUNG .

Polyarthrite rhumatoïde et lupus érythémateux disséminé chez l'enfant .
Thèse Paris 1964

42 . RENIER J.C. , DESHAYES P , BESSON J , BARAZER Cl , DELAHAYE , BREGEON Ch .

Traitement de la polyarthrite rhumatoïde par le chlorambucil à propos de 48 malades .

Presse méd 1967 , 75 , 2527 - 2530 .

43 . SEZE S . de , KAHN M.F.

Association des produits à action cytolytique aux corticostéroïdes dans le traitement des rhumatismes inflammatoires chroniques . Emploi du chlorambucil .
IV^{e} conf des maladies rhum , Juin 1964 , Aix les Bains .

44 . SEZE S . de , KAHN M.F. , DEBEYRE N , CAYLA G , LISFRANC S .

Evolution favorable d'un cas d'angéite nécrosante survenue au cours d'une polyarthrite rhumatoïde et traité par pénicillamine et chlorambucil .
Rev Rhum 1965 , 32 , 259 - 262 .

45 . SEZE S . de , BEDOISEAU M , DEBEYRE N , KAHN M.F.

Résultats de la thérapeutique à visée immunosuppressive chez 40 malades atteints de polyarthrite rhumatoïde grave .
Sem des Hop de Paris 26 Novembre 1967 , 3084 - 3091 .

46 . SEZE S . de , DEBEYRE N , BEDOISEAU M , SIX B , AMOUROUX J , KAHN M.F.

Polyarthrites rhumatoïdes malignes avec vascularites : traitement par les médicaments à visée immunosuppressive . Etude de 5 cas .
Rev Rhum 1968 , 35 , 406 .

47 . SIX B .

80 cas de rhumatisme inflammatoire traités par immunosuppresseurs .
Thèse Paris 1968 .

48 . SLOCUMB Ch , POLLEY H.F. , EMERSON WARD L .

a) Proceed Staff of the Mayo Clin 1957 , 32 , 9 .
Diagnostic treatment and prevention of hypercortisonism in patients with rheumatoïd arthritis .

b) Proceed Staff Meet of the Mayo Clin 1953 , 28 , 655 .
Rheumatic complaints during with drawal of cortisone in rheumatic patients .

49 . SOKOLOFF L , Mc CLUSEY R.T. , BUNIM J.J.

Ann of rheumatic diseases 1953 , 12 , 4 , 337 .
Vascularity of the early subcutaneous nodules of rheumatoïd arthritis .

50 . TRAYANOVA T.G. , SURA V.V. , SUET MAODAUSKY G.J.

Destruction of human cells on tissue culture by lymphocytes from patients with lupus erythematosus .

Lancet 1966 , 7435 , 452 - 454 .

51 . VAUGHAN J.H. , BARNETT E.V. , CONDEMI J.J. , ATWATEREC , JACOX R.F. , MONGAN E.S

The significance of antinuclear factors in rheumatoïd arthritis .

Arth Rheum 1965 , 8 , 1080 - 1093 .

52 . VEYS E .

Etiopathogénie de la polyarthrite chronique évolutive .

J . Belge de Méd . physique et rhum 1967 , 22 , 337 - 347 .

53 . VILLA L , FASOLI A , SALTERI F , BALLABIO C.B.

Observations on the ultra centrifugal pattern of serum proteins in rheumatoïd arthritis .

Ann Rheum dis 1960 , 19 , 239 - 242 .

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

VU, le PRESIDENT DE THESE

Professeur F. DELBARRE

VU, le DOYEN DE LA FACULTE

COCHIN - PORT-ROYAL

Professeur F. DELBARRE

VU et PERMIS D'IMPRIMER

le RECTEUR de l'ACADEMIE

DE PARIS

VU, le PRESIDENT DE THESE

Professeur F. DELBARRE

VU, le DOYEN DE LA FACULTE

COCHIN - PORT-ROYAL

Professeur F. DELBARRE

VU et PERMIS D'IMPRIMER

le RECTEUR de l'ACADEMIE

DE PARIS